

166436

B2



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication

0 112 776
A2

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 83402501.7

(22) Date de dépôt: 21.12.83

(51) Int. Cl.³: A61K 31/47, A61K 31/505,
A61K 31/165, C07D 215/52,
C07D 239/72, C07D 217/26,
C07D 401/04, C07D 417/04,
C07D 401/06, C07D 401/12,
C07C 103/76

2-PHENYL, PYRIDYL, THIENYL OR THIAZOLYL QUINOLINE-4-CARBOXAMIDES) +
CORRESPONDING NAPHTHALENE, ISOQUINOLINE AND QUINAZOLINE
DERIVS, ANXIOLYTICS, ANTYPERTENSIVES, ANTI-EPILEPTICS, ANTI-ANGINA CABS.

(30) Priorité: 24.12.82 FR 8221758

(71) Demandeur: RHONE-POULENC SANTE, Les
Miroirs 18 Avenue d'Alsace, F-92400 Courbevoie Cedex
(FR)

(43) Date de publication de la demande: 04.07.84
Bulletin 84/27

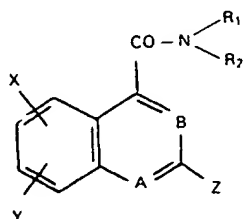
(72) Inventeur: Dubroaucq, Marie-Christine, 13 Villa
Malleville, F-95880 Enghien-Les-Bains (FR)
Inventeur: Le Fur, Gérard, 35 rue du Progrès, F-92350 Le
Plessis-Robinson (DE)
Inventeur: Renault, Christian, 61 rue des Mallets,
F-95150 Taverny (FR)

(64) Etats contractants désignés: AT BE CH DE FR GB IT LI
LU NL SE


(74) Mandataire: Gaumont, Robert et al, RHONE-POULENC
RECHERCHES Service Brevets Pharma 25, Quai Paul
Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR)

(54) Médicaments à base de dérivés de naphthalène- ou azanaphthalénecarboxamide, nouveaux dérivés de naphthalène- ou azanaphthalénecarboxamide et procédés pour leur préparation.

(57) Médicaments utiles pour le traitement des états d'anxiété et des troubles pulmonaires, rénaux, cardiovasculaires ou circulatoires, contenant, comme substance active, un composé de formule:

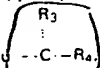


(II)

fications que R₁ et non plus la signification $-(CH_2)_n$ 

dans laquelle n est 0, 1, 2 ou 3, R₁ et R₂ pouvant en outre former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi O et N et porter un ou deux substituants, Z est phényle, pyridyle, thiényl, thiazolyl-2 ou phényle substitué, X et Y sont H, halogène, alkyle 1-3 C, alcoxy 1-3 C, nitro ou CF₃, A représente N ou CH, B représente N ou CH

dans laquelle R₁ est alkyle 1-6 C, phényle, cycloalkyle 3-6 C,

phénylalkyle, cycloalkylalkyle ou  R₃ et R₄ étant H

ou alkyle, R₅ étant alcényle ou alcynyle, la somme des atomes de carbone de R₃, R₄ et R₅ étant de 2 à 5, R₂ a les mêmes signi-

1643

ACTORUM AG

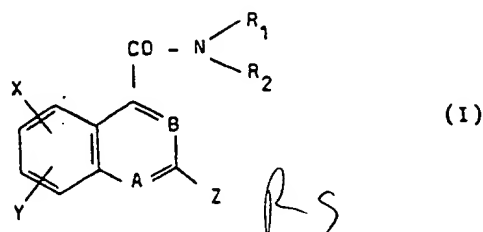
166436


BEST AVAILABLE COPY

0112776

1

La présente invention a pour objet de nouveaux médicaments, particulièrement utiles pour le traitement des états d'anxiété et des troubles pulmonaires, rénaux, cardiovasculaires ou circulatoires, qui contiennent, en tant que substance active, un composé répondant à la formule :



10 dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe cycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone, ou un groupe $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array} - R_4$ dans lequel R_3 et R_4 sont des atomes d'hydrogène ou des groupes alkyle et R_5 est un groupe alcényle ou alcyne, la somme des atomes de carbone de R_3 , R_4 et R_5 étant de 2 à 5, R_2 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe cycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone, un groupe $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array} - R_4$ dans lequel R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis ci-dessus, ou un groupe $-(CH_2)_n-$  $N-H$ dans lequel n est 0, 1, 2 ou 3, R_1 et R_2 pouvant en outre former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène et pouvant porter un ou deux substituants

1644

166436

choisis parmi les groupes alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone, le groupe hydroxy, le groupe oxo et les groupes hydroxyalkyle, diméthylaminoalkyle et diéthylaminoalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone,

5 Z représente un groupe phényle, pyridyle, thiényle, thiazolyl-2, ou un groupe phényle substitué par un ou deux substituants pris parmi les atomes d'halogène (chlore, fluor, brome), les groupes alkyle, alkoxy et alkylthio ayant 1 à 3 atomes de carbone, le groupe trifluorométhyle et le groupe nitro,

10 X et Y sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène (fluor, chlore, brome), des groupes alkyle ou alkoxy ayant 1 à 3 atomes de carbone, des groupes nitro ou trifluorométhyle,

15 A représente un atome d'azote ou un groupe CH et B représente un atome d'azote ou un groupe CH, ou un mélange de composés stéréoisomères répondant à la formule (I), ou un sel d'un tel composé ou mélange de composés stéréoisomères avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

20 Comme exemples de radical hétérocyclique que peuvent former R_1 et R_2 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés on peut citer en particulier les radicaux pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, N-méthyl pipérazinyle, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyle, hexahydro-2,3,4,5,6,7 azépinyle, oxo-4 pipéridino, pipéridino substitué par un ou deux groupes alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone ou
25 par un groupe hydroxy en position 3 ou 4 ou encore par un groupe hydroxyalkyle, diméthylaminoalkyle ou diéthylaminoalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone.

Dans la formule (I) ci-dessus X et Y sont de préférence des atomes d'hydrogène.

30

Lorsque le groupe $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ comporte un ou plusieurs atomes

1645



166436

de carbone asymétriques, pour une signification donnée de X, Y, Z,

A, B, N $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$ il y a plusieurs stéréoisomères correspondant à la formule plane (I).

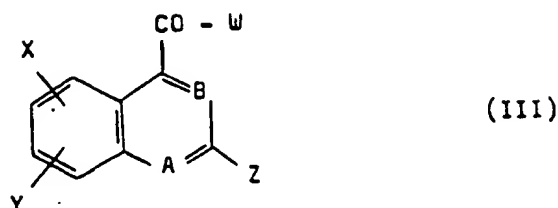
Les composés de formule (I) pour lesquels A est un atome d'azote, B est un groupe CH, Z est un groupe phényle, X et Y sont des atomes d'hydrogène et R₁ et R₂ sont des groupes alkyle identiques ayant 1 à 4 atomes de carbone ou forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un groupe pipérazino sont des produits connus. (cf. brevet anglais 10 352 ; Il Farmaco, vol. 29, 1974, 507-516, article de G. PAGANI et Coll. ; ROUSHDI et Coll., J. Pharm. Sci. U. Arab. Rep. 1961, 2, 109 ; WHITE et Coll., J. Org. Chem., 1942, 7, 497 ; SANNA, Chem. Zentr., 1941, 1, 1421). Les composés de formule (I) pour lesquels A et B sont des groupes CH, Z est un groupe phényle ou chloro-3 phényle, X est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe trifluorométhyle, Y est un atome d'hydrogène, et R₁ et R₂ sont des groupes méthyle sont également connus (cf. R.F. ABDULLA et Coll., J. Org. Chem. ; 1980, 45, 1724-1725). Enfin le composé de formule (I) pour lequel A = N, B = CH, Z = méthyl-4 phényle, X = Y = H, R₁ = R₂ = C₂H₅ est connu (cf. JOHN et Coll., J. Prakt. Chem., 1931, 131, 301). Parmi les composés de formule (I) connus, seul le N,N-diéthyl phényle-2 quinoléine-carboxamide-4 a été signalé comme ayant des propriétés pharmacologiques, plus précisément des propriétés uricosuriques et antipyrétiques (GHAZAL et Coll., Egypt. Pharm. Bull., 1960, 42, 465).

Les composés de formule (I) autres que ceux cités précédemment sont nouveaux et font partie en tant que tels de l'invention. Sont nouveaux en particulier les composés de formule (I) pour lesquels A et B sont des atomes d'azote et X, Y, Z, R₁ et R₂ ont les significations précitées, et ceux pour lesquels A est un groupe CH, B est un atome d'azote et X, Y, Z, R₁ et R₂ ont les significations précitées. Sont nouveaux également les composés de formule (I) pour lesquels A et B sont des groupes CH, R₁ est un groupe alkyle linéaire ou ramifié 2-6C, phényle, cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont

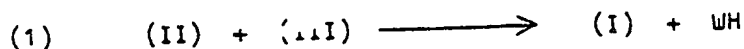
- la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, ou $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C-R_4 \\ | \\ R_5 \end{array}$, R_3 , R_4 et R_5 ayant les significations précitées, R_2 est un groupe alkyle linéaire ou ramifié 1-6C, phényle, cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone,
- 5 $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C-R_4 \\ | \\ R_5 \end{array}$ ou $-(CH_2)_n-$  $N-H$, R_3 , R_4 , R_5 et n ayant les significations précitées, R_1 et R_2 pouvant en outre former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène et pouvant porter un ou deux substituants choisis
- 10 parmi les groupes alkyle 1-3C, hydroxy, oxo, hydroxyalkyle, diméthylaminoalkyle et diéthylaminoalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, et Z, X et Y ont les significations précitées. Sont nouveaux aussi les composés de formule (I) pour lesquels A est un atome d'azote, B est un groupe CH, Z, X et Y ont les significations
- 15 précitées, R_1 est un groupe phényle, cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, ou $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C-R_4 \\ | \\ R_5 \end{array}$, R_3 , R_4 et R_5 ayant les significations précitées, R_2 est un groupe phényle, cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C-R_4 \\ | \\ R_5 \end{array}$ ou
- 20 $-(CH_2)_n-$  $N-H$, R_3 , R_4 , R_5 et n ayant les significations précitées, R_1 et R_2 pouvant en outre former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical pyrrolidinyle, pipéridino morpholino, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyle, hexahydro-2,3,4,5,6,7 azépinyne, oxo-4 pipéridino ou pipéridino substitué par un ou deux
- 25 groupes alkyle 1-3C ou par un groupe hydroxy en position 3 ou 4 ou par un groupe hydroxyalkyle, diméthylaminoalkyle ou diéthylaminoalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, R_1 et R_2 peuvent aussi être des groupes alkyle différents 1-6C.

Les composés de formule générale (I) en particulier ceux

qui sont nouveaux, peuvent être préparés par action d'une amine de formule $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ (II), dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un composé de formule :



5 dans laquelle X, Y, Z, A et B ont les mêmes significations que dans la formule (I) et W représente un groupe alkoxy de bas poids moléculaire, un atome de chlore ou un groupe alcoxycarbonyloxy de bas poids moléculaire, suivant le schéma réactionnel suivant :



10 La réaction (1) est réalisée suivant des procédés, connus en soi, permettant de transformer un ester d'acide carboxylique, un chlorure d'acide carboxylique ou un anhydride mixte en carboxamide (cf. par exemple C.A. BUEHLER et D.E. PEARSON, Survey of Organic Synthesis, Wiley Interscience, 1970, page 804).

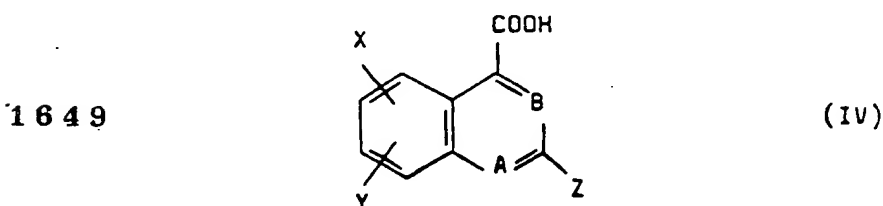
15 Lorsque W est un groupe alkoxy de bas poids moléculaire, on peut par exemple traiter l'ester de formule (III) par une quantité au moins équimoléculaire de l'amine de formule (II), en présence d'un agent de métallation tel que le butyllithium et au sein d'un solvant inerte tel que l'oxyde diéthylique ou le tétrahydrofuranne,
20 à une température de -70°C à $+30^{\circ}\text{C}$, ou chauffer l'ester de formule (III) au sein de l'amine de formule (II) en excès à une température de 100°C à 180°C , en l'absence d'agent de métallation.

Lorsque W est un atome de chlore, on peut par exemple
 traiter le chlorure d'acide de formule (III) par un excès de
 l'amine de formule (II) au sein d'un solvant inerte tel que le
 toluène, le chloroforme ou le chlorure de méthylène, à une tempé-
 5 rature comprise entre 20°C et la température d'ébullition du
 solvant utilisé. L'excès de l'amine de formule (II) utilisé, qui
 joue le rôle de base neutralisant l'acide chlorhydrique formé dans
 la réaction, est d'au moins un équivalent, c'est-à-dire que la
 quantité totale d'amine de formule (II) employée est au moins deux
 10 équivalents. Dans le cas où au moins l'une des lettres A et B dans
 la formule (III) représente un atome d'azote, le chlorure d'acide
 de formule (III) peut être utilisé sous forme de chlorhydrate à
 condition d'employer au moins un équivalent supplémentaire de
 l'amine de formule (II) afin de faire passer le chlorure d'acide
 15 de formule (III) de la forme chlorhydrate à la forme base libre.

Lorsque W est un atome de chlore, on peut aussi faire
 réagir le chlorure d'acide de formule (III) avec l'amine de formule
 (II) en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine,
 au sein d'un solvant inerte tel que ceux cités précédemment et à
 20 une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition
 du solvant. On peut aussi faire réagir le chlorure d'acide de
 formule (III) avec l'amine de formule (II) au sein de la pyridine,
 qui sert à la fois de base fixant l'acide formé et de solvant.

25 Lorsque W est un groupe alcoxycarbonyloxy de bas poids
 moléculaire, on peut par exemple traiter l'anhydride mixte de
 formule (III) par l'amine de formule (II) au sein d'un solvant
 inerte tel que le benzène, le toluène, le chloroforme ou le chlo-
 rure de méthylène, à une température de -5°C à +25°C.

30 Les composés de formule (III) peuvent être obtenus par
 action, sur un acide de formule :




35

dans laquelle X, Y, Z, A et B ont les mêmes significations que dans la formule (I), d'un alcool aliphatique saturé de bas poids moléculaire tel que le méthanol ou l'éthanol (cas où W est un groupe alcoxy de bas poids moléculaire), d'un agent de chloruration tel que le chlorure de thionyle (cas où W est un atome de chlore), ou
 5 d'un chloroformiate d'alkyle de bas poids moléculaire tel que le chloroformiate de méthyle ou le chloroformiate d'éthyle (cas où W est un groupe alcoxycarbonyloxy de bas poids moléculaire).

10 La réaction de l'acide de formule (IV) avec l'alcool aliphatique saturé de bas poids moléculaire peut être réalisée en chauffant à la température de reflux l'acide de formule (IV) au sein dudit alcool, en présence d'un acide minéral tel que l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique.

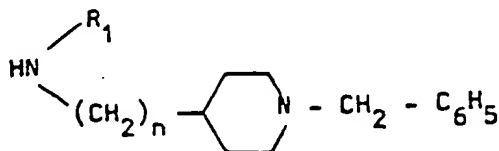
15 La réaction de l'acide de formule (IV) avec l'agent de chloruration peut être réalisée en l'absence de solvant ou au sein d'un solvant inerte tel que le chloroforme, de préférence à la température de reflux du milieu.

20 La réaction de l'acide de formule (IV) avec le chloroformiate d'alkyle de bas poids moléculaire peut être réalisée au sein d'un solvant inerte tel que le chloroforme ou le chlorure de méthylène, à une température de -5°C à $+25^{\circ}\text{C}$, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine. On peut ensuite faire
 25 réagir in situ, c'est-à-dire sans isolement préalable, l'anhydride mixte ainsi formé avec l'amine de formule (II).

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 est un groupe $-(\text{CH}_2)_n$ --H peuvent aussi être préparés par action

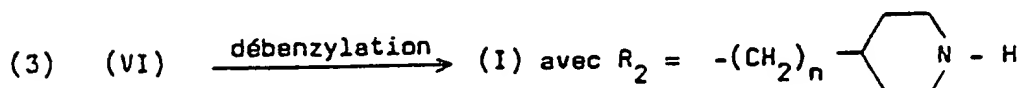
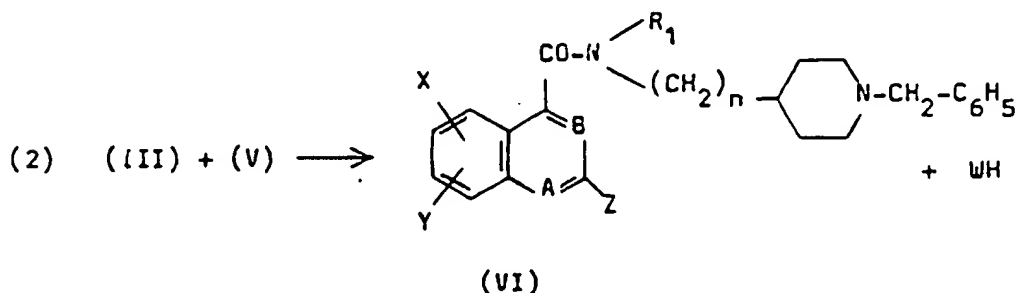
d'une amine de formule :
 1650

30



(V)

dans laquelle n et R_1 ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un composé de formule (III), puis débenzylation de l'amide de formule (VI) ainsi obtenue, suivant le schéma réactionnel suivant :



La réaction (2) est réalisée dans les mêmes conditions que la réaction (1). La réaction (3) (débenzylation) est effectuée suivant des procédés, connus en soi, permettant de débenzyler les N-benzylamines tertiaires. On peut par exemple faire réagir sur le composé de formule (VI) soit l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium (cf. P.N. RYLANDER, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press, 1967, p.449), soit le chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle (cf. M.G. REINECKE et Coll., J. Org. Chem., 1973, 38, 3281).

Un grand nombre d'acides carboxyliques répondant à la formule (IV) sont connus. Ceux qui ne le sont pas peuvent être aisément préparés en appliquant aux produits de départ appropriés les méthodes précédemment utilisées pour la synthèse des acides de formule (IV) connus (cf. par exemple les documents mentionnés plus loin dans les exemples 2, 6, 7, 9, 10, 12 à 14, 20, 24, 35 et 54).

Les mélanges réactionnels obtenus par les divers procédés décrits précédemment sont traités suivant des méthodes classiques, physiques (évaporation, extraction à l'aide d'un solvant, distillation, cristallisation, chromatographie, etc...) ou chimiques (forma-

1651

tion de sel et régénération de la base, etc...) afin d'isoler les composés de formule (I) à l'état pur.

Les composés de formule (I) sous forme de base libre peuvent éventuellement être transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant approprié.

Les divers effets cliniques (anxiolytique, anticonvulsivant, hypnotique, myorelaxant) des benzodiazépines ont été attribués à la présence, dans le système nerveux central des mammifères, de sites de liaison saturables, à haute affinité et stéréospécifiques (C. BRAESTRUP et Coll., Nature, 1977, 269, 702 ; J.F. TALLMAN et Coll., Science, 1980, 207, 274).

Certaines benzodiazépines se lient aussi à des membranes de tissus périphériques comme le rein avec également une forte affinité (C. BRAESTRUP et Coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1977, 74, 3805). Les récepteurs de benzodiazépines présents dans ces tissus diffèrent de ceux marqués par le $[^3\text{H}]$ diazépam ou le $[^3\text{H}]$ flunitrazépam dans le cerveau. Par exemple, le clonazépam, qui a une très forte affinité pour les sites de liaison du $[^3\text{H}]$ diazépam du cerveau, est pratiquement inactif à l'égard des sites de liaison du $[^3\text{H}]$ diazépam dans le rein. A l'inverse un dérivé chloré du diazépam, le Ro-5-4864, est très actif au niveau périphérique mais inactif au niveau central. Ainsi il est possible de distinguer au moins 2 types de récepteurs de benzodiazépines, l'un de type "cérébral", dont le critère pharmacologique sera un classement par affinité décroissante dans l'ordre clonazépam > diazépam > Ro-5-4864, et l'autre de type "périphérique", dont le critère pharmacologique sera un classement par affinité décroissante dans l'ordre Ro-5-4864 > diazépam > clonazépam.

Ces récepteurs de type "périphérique" sont présents dans de nombreux organes : le cœur, le rein, le poumon, les plaquettes sanguines et également le cerveau (où sont donc présents les 2 types de récepteurs) (cf. L.P. DAVIES et Coll., Eur. J. Pharmacol., 1981, 73, 209 ; J.K.T. WANG et Coll., Life Sciences, 1980, 27, 1881 ;

J.W. REGAN et Coll., Life Sciences, 1981, 28, 991 ; H. SCHOLMAKER, Eur. J. Pharmacol., 1981, 71, 173).

Les composés de formule (I), bien qu'ayant une structure différente de celle des benzodiazépines, ont la propriété de se lier aux récepteurs des benzodiazépines. Selon leur structure, ils se lient préférentiellement aux récepteurs cérébraux ou aux récepteurs périphériques. Par exemple, les composés de formule (I) pour lesquels X et Y sont des atomes d'hydrogène, A est un atome d'azote, B est un atome d'azote ou un groupe CH, Z est le groupe phényle et $N \begin{smallmatrix} R_1 \\ R_2 \end{smallmatrix}$ est un groupe diéthylamino, pipéridino ou pyrrolidino agissent préférentiellement sur les récepteurs cérébraux, alors que le N,N-diéthyl phényl-3 naphthalèncarboxamide-1 et les composés de formule (I) pour lesquels X et Y sont des atomes d'hydrogène, Z est un groupe phényle ou chloro-2 (ou -3) phényle, et au moins l'un des substituants R_1 et R_2 est un groupe alkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone ramifié en position α par rapport à l'atome d'azote, agissent préférentiellement sur les récepteurs périphériques.

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés de formule (I), substances actives des médicaments selon l'invention.

EXEMPLE 1 : N,N-diéthyl phényl-2 quinoléinecarboxamide-4

On porte à l'ébullition 30 g d'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4 dans 100 ml de chlorure de thionyle. Après une heure de chauffage au reflux, on évapore le chlorure de thionyle, et reprend le résidu dans 100 ml de toluène, que l'on évapore de nouveau.

On ajoute alors au résidu obtenu 100 ml de toluène puis, sous agitation, 10 ml de diéthylamine. On chauffe au reflux pendant une heure, puis on verse le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau. On décante la phase organique et extrait la phase aqueuse par 3 fois 150 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Après cristallisation du résidu obtenu dans l'oxyde diéthylique et

recristallisation dans l'alcool isopropylique, on obtient 18 g de N,N-diéthyl phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 110°C.

EXEMPLE 2 : N,N-diéthyl (pyridyl-2)-2 quinoléinecarboxamide-4

5 On procède comme à l'exemple 1, en partant de 15 g d'acide (pyridyl-2)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 45 ml de chlorure de thionyle et de 6 ml de diéthylamine.

Après recristallisation du résidu dans l'éther isopropylique, on obtient 14,5 g de N,N-diéthyl (pyridyl-2)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 100°C.

10 L'acide (pyridyl-2)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par RISALITI, Ric., Scient., 28 (1958), 561, 563.

EXEMPLE 3 : [(Pyridyl-2)-2 quinolyl-4] carbonyl-1 pipéridine

15 On chauffe au reflux pendant une heure 3 g d'acide (pyridyl-2)-2 quinoléinecarboxylique-4 et 10 ml de chlorure de thionyle. On évapore le chlorure de thionyle, reprend le résidu par 100 ml de toluène et évapore à nouveau. On ajoute alors au résidu obtenu 20 ml de toluène puis, goutte-à-goutte, sous agitation, 3,5 ml de pipéridine. On agite deux heures à température ambiante.

20 Le mélange réactionnel est ensuite coulé dans 50 ml d'eau. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite par trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par trois fois 30 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite.

25 Après recristallisation du résidu obtenu dans l'acétate d'éthyle, on obtient 2,9 g de [(pyridyl-2)-2 quinolyl-4] carbonyl-1 pipéridine fondant à 158°C.

EXEMPLE 4 : (Phényl-2 quinolyl-4) carbonyl-1 pipéridine

30 On procède comme à l'exemple 3, en partant de 8 g d'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4, de 24 ml de chlorure de thionyle et de 8,16 g de pipéridine.

Après recristallisation du résidu dans l'éther isopropylique, on isole 8,7 g de (phényl-2 quinolyl-4) carbonyl-1 pipéridine fondant à 104°C.

EXEMPLE 5 : (Phényl-2 quinolyl-4) carbonyl-4 Morpholine

5 On procède comme à l'exemple 3, en partant de 8 g d'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4, de 24 ml de chlorure de thionyle et de 8,3 g de morpholine.

Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 8 g de (phényl-2 quinolyl-4) carbonyl-4 morpholine fondant à 124°C.

10 EXEMPLE 6 : N,N-diéthyl (chloro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4

On procède comme à l'exemple 3, en partant de 5 g d'acide (chloro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 15 ml de chlorure de thionyle et de 18 ml de diéthylamine.

15 Après recristallisation du résidu dans l'éther isopropylique, on isole 4,2 g de N,N-diéthyl (chloro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 105°C.

L'acide (chloro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par R.F. BROWN et al. J. Amer. Chem. Soc. 68, 2705 (1946).

20 EXEMPLE 7 : N,N-diéthyl (méthoxy-4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4

On procède comme à l'exemple 3, en partant de 5 g d'acide (méthoxy-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 15 ml de chlorure de thionyle et de 18,4 ml de diéthylamine.

25 Après recristallisation du résidu dans l'éther isopropylique, on isole 3,8 g de N,N-diéthyl (méthoxy-4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 128°C.

L'acide (méthoxy-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par CIUSA et LUZZATTO, Gazz. Chim. Ital., 44, 64 (1914).

1653

EXEMPLE 8 : N,N-diéthyl (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxamide--

On procède comme à l'exemple 3, en partant de 5 g d'acide (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 15 ml de chlorure de thionyle et de 12,7 ml de diéthylamine.

5 Après recristallisation du résidu dans l'éther isopropylique, on isole 3,2 g de N,N-diéthyl (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 130°C.

10 L'acide (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par R.F. BROWN et al., J. Amer. Chem. Soc. 68, 2705 (1946).

EXEMPLE 9 : N,N-diéthyl (trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4

15 On procède comme à l'exemple 3, en partant de 6 g d'acide (trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 18 ml de chlorure de thionyle et de 18,5 ml de diéthylamine.

Après recristallisation du résidu dans l'éther isopropylique, on isole 5,2 g de N,N-diéthyl (trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 100°C.

20 L'acide (trifluorométhyl-3 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par SHARGIER et LALEZARI, J. Chem. Eng. Data, 8, 276 (1963).

EXEMPLE 10 : N,N-diéthyl (fluoro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4

25 On procède comme à l'exemple 3, en partant de 5 g d'acide (fluoro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 15 ml de chlorure de thionyle et de 19,2 ml de diéthylamine.

30 Après chromatographie du résidu sur du gel de silice avec un éluant constitué par un mélange hexane-acétate d'éthyle (70 : 30) et recristallisation du produit ainsi séparé dans l'éther isopropylique, on isole 0,86 g de N,N-diéthyl (fluoro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 114°C.

L'acide (fluoro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par Bu Hoï et al., Rec.

Trav. Chim., 68, 781 (1949).

EXEMPLE 11 : (phényl-2 quinolyl-4) carbonyl-1 pyrrolidine

On procède comme à l'exemple 3, en partant de 10 g d'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4, de 30 ml de chlorure de thionyle et de 10,3 ml de pyrrolidine. On isole ainsi, après
5 recristallisation du résidu dans l'isopropanol, 5,6 g de (phényl-2 quinolyl-4) carbonyl-1 pyrrolidine fondant à 128°C.

EXEMPLE 12 : N,N-diéthyl diméthoxy-6,7 phényl-2 quinoléine-carboxamide-4

On opère comme à l'exemple 3, en partant de 2,5 g d'acide diméthoxy-6,7 phényl-2 quinoléinecarboxylique-4, de 8 ml de chlorure de thionyle et de 8,2 ml de diéthylamine.

On obtient ainsi 2,9 g de N,N-diéthyl diméthoxy-6,7 phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 sous forme d'une huile, que l'on
15 transforme, au sein de l'acétone, en son chlorhydrate par addition d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. Après recristallisation dans l'acétone, celui-ci présente un point de fusion égal à 140°C.

L'acide diméthoxy-6,7 phényl-2 quinoléinecarboxylique-4
20 peut être préparé selon le procédé décrit par BORISCHKE ET BARTENHEIMER, Ann., 548, 50 (1941).

EXEMPLE 13 : N,N-diéthyl méthyl-6 phényl-2 quinoléinecarboxamide-4

On opère comme à l'exemple 3, en partant de 3,2 g d'acide méthyl-6 phényl-2 quinoléinecarboxylique-4, de 15 ml de chlorure de
25 thionyle et de 12,5 ml de diéthylamine.

Après recristallisation du résidu dans l'éther isopropylique, on obtient 3,1 g de N,N-diéthyl méthyl-6 phényl-2 quinoléine-carboxamide-4 fondant à 120°C.

L'acide méthyl-6 phényl-2 quinoléinecarboxylique-4 peut
30 être préparé selon le procédé décrit par BUCHMANN et HOWTON, J. Amer. Chem. Soc., 68, 2718 (1946).

EXEMPLE 14 : N,N-diéthyl nitro-8 phényl-2 quinoléinecarboxamide-4

On opère comme à l'exemple 3, en partant de 32 g d'acide nitro-8 phényl-2 quinoléinecarboxylique-4, de 9 ml de chlorure de thionyle et de 11,5 ml de diéthylamine.

5 Après recristallisation du résidu dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (1:1), on isole 2,45 g de N,N-diéthyl nitro-8 phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 138°C.

10 L'acide nitro-8 phényl-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par BUCHMANN et Al., J. Amer. Chem. Soc., 69, 380 (1947).

EXEMPLE 15 : N-méthyl N-(méthyl-1 propyl) (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4.

15 On opère comme à l'exemple 3, en partant de 5,7 g d'acide (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 15 ml de chlorure de thionyle et de 15 ml de N-méthyl butanamine-2.

On obtient, après recristallisation du résidu dans l'éther isopropylique, 5 g de N-méthyl N(méthyl-1 propyl) (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 118°C.

20 EXEMPLE 16 : N,N-di(méthyl-1 propyl) (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4

On opère comme à l'exemple 3, en partant de 2,83 g d'acide (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 10 ml de chlorure de thionyle et de 5,16 g de N(méthyl-1 propyl) butanamine-2.

25 On obtient, après une première chromatographie du résidu sur du gel de silice avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (1 : 1) comme éluant, puis après une seconde chromatographie sous pression sur du gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (7 : 3) comme éluant, 1,8 g de N,N-di (méthyl-1 propyl) (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 120°C.

EXEMPLE 17 : N-éthyl N-(méthyl-1 propyl) (chloro-2 phényl)-2
quinoléinecarboxamide-4

On opère comme à l'exemple 3, en partant de 2,8 g d'acide
(chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 10 ml de chlorure
de thionyle et de 4 g de N-éthyl butanamine-2.

On obtient, après recristallisation du résidu dans l'éther
isopropylique, 0,9 g de N-éthyl N-(méthyl-1 propyl) (chloro-2
phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 95°C.

EXEMPLE 18 : [(chloro-2 phényl)-2 quinolyl-4] carbonyl-1 pipéridine

On procède comme à l'exemple 3, en partant de 2,8 g
d'acide (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 10 ml de
chlorure de thionyle et de 3,4 g de pipéridine.

Après recristallisation du résidu dans l'acétate d'éthyle,
on isole 2,1 g de [(chloro-2 phényl)-2 quinolyl-4] carbonyl-1 pipé-
ridine fondant à 129°C.

EXEMPLE 19 : N,N-diéthyl (thiazolyl-2)-2 quinoléinecarboxamide-4

On opère comme à l'exemple 3, en partant de 0,8 g d'acide
(thiazolyl-2)-2 quinoléinecarboxylique-4, de 20 ml de chlorure de
thionyle et de 10 ml de diéthylamine.

Après chromatographie du résidu sur du gel de silice en
utilisant comme éluant un mélange chloroforme/acétate d'éthyle (9 : 1),
on isole 0,3 g de N,N-diéthyl (thiazolyl-2)-2 quinoléinecarboxamide-4
fondant à 97°C.

L'acide (thiazolyl-2)-2 quinoléinecarboxylique-4 est
obtenu par action de l'isatine ($1,4 \cdot 10^{-2}$ mole) sur l'acétyl-2 thia-
zole ($1,3 \cdot 10^{-2}$ mole) dans un milieu constitué par 30 ml d'une solu-
tion aqueuse d'hydroxyde de potassium 6N et 10 ml d'éthanol, à la
température de reflux. Il présente un point de fusion de 250°C.

L'acétyl-2 thiazole peut être obtenu selon le procédé
décrit par ADAMSON et al., J. Chem. Soc., (1969), 2270-3.

1659

EXEMPLE 20 : N,N-diéthyl phényl-3 naphthalénecarboxamide-1

On opère comme à l'exemple 3, on utilisant 5 g d'acide phényl-3 naphthalénecarboxylique-1 à la place de 3 g d'acide (pyridyl-2)-2 quinoléinocarboxylique-4, 20 ml de chlorure de thionyle à la place de 10 ml de chlorure de thionyle, et 4,5 ml de diéthylamine dans 25 ml de pyridine à la place de 3,5 ml de pipéridine dans 20 ml de toluène. Après recristallisation dans l'hexane, on obtient 3,4 g de N,N-diéthyl phényl-3 naphthalénecarboxamide-1, qui fond à 65°C.

L'acide phényl-3 naphthalénecarboxylique-1 peut être préparé selon le procédé décrit par F.G. BADDAR et Coll. J. Chem. Soc., 1959, 1009.

EXEMPLE 21 : N-méthyl N-(méthyl-1 propyl) phényl-3 naphthalène-carboxamide-1

On opère comme à l'exemple 20, en partant de 4,3 g d'acide phényl-3 naphthalénecarboxylique-1, 20 ml de chlorure de thionyle, et 1,5 g de N-méthyl butanamine-2 dans 20 ml de pyridine. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient 2,8 g de N-méthyl N-(méthyl-1 propyl) phényl-3 naphthalénecarboxamide-1 fondant à 125°C.

EXEMPLE 22 : N,N-diéthyl (chloro-2 phényl)-2 quinazoline carboxamide-4

On opère comme à l'exemple 3, en partant de 2,16 g d'acide (chloro-2 phényl)-2 quinazolinecarboxylique-4 et 10 ml de chlorure de thionyle, puis de 10 ml de diéthylamine dans 20 ml de toluène. Après recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 2,2 g de N,N-diéthyl (chloro-2 phényl)-2 quinazolinecarboxamide-4 fondant à 124°C.

L'acide (chloro-2 phényl)-2 quinazolinecarboxylique-4 peut être préparé comme suit : on chauffe à 90°C, pendant 1 heure et 30 minutes, un mélange de 15 g de N-phényl chloro-2 benzamide et de 11 ml de chlorure de thionyle. On élimine l'excès de chlorure de thionyle par distillation sous pression réduite et on ajoute 7 g de cyanoformiate d'éthyle et 18,2 g de tétrachlorure d'étain. On porte

à 140°C pendant 10 minutes, refroidit, verse le milieu réactionnel sur un mélange de chlorure de méthylène et d'eau, lave la phase organique à l'eau, la sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression réduite. Par chromatographie du résidu sur du gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (9 : 1) comme éluant, on isole 7 g d'un produit que l'on traite à l'ébullition par 10 ml d'hydroxyde de sodium 5N et 30 ml d'éthanol. On élimine l'éthanol par distillation sous pression réduite, reprend le résidu à l'eau et à l'éther. Par acidification de la phase aqueuse, on obtient 2,3 g d'acide (chloro-2 phényl)-2 quinazolinecarboxylique-4 fondant à 171°C.

EXEMPLE 23 : (phényl-2 quinolyl-4) carbonyl-1 pipérazine

On chauffe au reflux, pendant quatre heures, 30 g d'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4 dans 90 ml de chlorure de thionyle. On évapore le chlorure de thionyle, reprend le résidu par 100 ml d'oxyde diéthylique et évapore à nouveau. Le résidu est ajouté par portions à une solution agitée de 51,6 g de pipérazine dans 250 ml de chlorure de méthylène. On agite une nuit à la température ambiante. La solution est alors reprise par 500 ml de chlorure de méthylène et 400 ml d'eau. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est lavée par 3 fois 100 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 150 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite.

Le résidu est repris par 200 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'acide acétique. L'insoluble est filtré, lavé par 3 fois 20 ml de la solution aqueuse 0,1N d'acide acétique. Le filtrat et les solutions de lavage sont rassemblés et alcalinisés par addition d'une solution concentrée d'hydroxyde de potassium, et on extrait par 3 fois 150 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par 3 fois 60 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange toluène/diéthylamine

9 : 1.
1661

166436

La base brute ainsi obtenue est mise en solution dans l'éthanol, puis transformée en son dichlorhydrate par addition d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 2,4 g de dichlorhydrate de (phényl-2 quinolyl-4) carbonyl-1 pipérazine, fondant au-dessus de 250°C.

EXEMPLE 24 : N,N-diéthyl (méthyl-4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4

A 5,5 ml de diéthylamine dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, à température ambiante et sous atmosphère d'azote, 22,5 ml d'une solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane. Après 10 15 minutes d'agitation, on refroidit à 0°C, puis on introduit lentement 5,25 g de (méthyl-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle. On agite 2 heures à température ambiante. On ajoute alors lentement, à température ambiante et sous agitation, de l'acide acétique jusqu'à 15 décoloration et obtention d'une solution jaune. On ajoute ensuite 100 ml d'eau, évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite, et extrait par 3 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur du gel de silice 20 avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80 : 20) comme éluant. Après recristallisation du produit brut ainsi isolé dans l'éther isopropylique, on obtient 1,1 g de N,N-diéthyl (méthyl-4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 145°C.

Le (méthyl-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle peut être préparé par action de l'éthanol sur l'acide (méthyl-4 25 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 en présence d'acide sulfurique concentré. Il présente un point de fusion de 52°C.

L'acide (méthyl-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par C. PREVOST et al., Compt. Rend. Acad. Sci., 258, 954 (1964).

30 EXEMPLE 25 : N,N-diéthyl phényl-2 quinazolinecarboxamide-4

On opère comme à l'exemple 24, en partant de 2,9 g de phényl-2 quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle, de 3 ml de diéthylamine,

de 10 ml de solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane, et de 10 ml de tétrahydrofuranne. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 2,2 g de N,N-diéthyl phényl-2 quinazolinecarboxamide-4 fondant à 127°C.

- 5 Le phényl-2 quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle peut être préparé selon le procédé de H. MEERWEIN et Coll. Chem. Ber., 1956, 89, 224, en évitant l'hydrolyse en acide. Il a un point de fusion de 55-56°C.

EXEMPLE 26 : [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pyrrolidine

- 10 On opère comme à l'exemple 24, en partant de 3 g de phényl-2 quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle, de 3 ml de pyrrolidine, de 15 ml de solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane, et de 25 ml de tétrahydrofuranne. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 2,1 g de [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pyrrolidine fondant à 153°C.
- 15

EXEMPLE 27 : [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pipéridine

- On opère comme à l'exemple 24, à partir de 3,3 g de phényl-2 quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle, de 2,5 ml de pipéridine, de 15 ml de solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane, et de 20 ml de tétrahydrofuranne. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 2,6 g de [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pipéridine fondant à 160°C.
- 20

EXEMPLE 28 : [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-4 morpholine

- On opère comme à l'exemple 24, à partir de 3,1 g de phényl-2 quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle, de 2 ml de morpholine, de 15 ml de solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, et de 20 ml de tétrahydrofuranne. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 3 g de [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-4 morpholine fondant à 148°C.
- 25

EXEMPLE 29 : [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pipéridinol-4

On opère comme à l'exemple 24, à partir de 2 g de phényl-2
quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle, de 1,4 g de pipéridinol-4, de
18 ml de solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, et de 30 ml
de tétrahydrofuranne. Après recristallisation dans un mélange de
méthanol et de chlorure de méthylène, on obtient 2,1 g de [(phényl-2
quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pipéridinol-4 fondant à 209°C.

EXEMPLE 30 : Hexahydro-2,3,4,5,6,7 [(phényl-2 quinazolinyl-4)
carbonyl]-1 azépine

On opère comme dans l'exemple 24, à partir de 3 g de
phényl-2 quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle, de 2,8 ml d'hexahydro-
2,3,4,5,6,7 azépine, de 15 ml de solution 1,6M de butyllithium
dans l'hexane, et de 20 ml de tétrahydrofuranne. Après recristalli-
sation dans l'éthanol, on obtient 2 g d'hexahydro-2,3,4,5,6,7
[(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 azépine fondant à 140°C.

EXEMPLE 31 : méthyl-4 [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1
pipéridine

On opère comme à l'exemple 24, à partir de 3 g de phényl-2
quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle, de 2,95 ml de méthyl-4 pipéridine,
de 15 ml de solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, et de 20 ml
de tétrahydrofuranne. Après recristallisation dans l'éthanol, on
obtient 1 g de méthyl-4 [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1
pipéridine fondant à 138°C.

EXEMPLE 32 : méthyl-3 [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1
pipéridine

On opère comme à l'exemple 24, à partir de 3 g de phényl-2
quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle, de 3 ml de méthyl-3 pipéridine,
de 15 ml de solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, et de 20 ml
de tétrahydrofuranne. Après recristallisation dans l'éther isopropy-
lique, on obtient 1 g de méthyl-3 [(phényl-2 quinazolinyl-4) car-
bonyl]-1 pipéridine fondant à 116°C.

EXEMPLE 33 : Méthyl-2 [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1
pipéridine

On opère comme à l'exemple 24, à partir de 3 g de
phényl-2 quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle, de 3 ml de méthyl-2
5 pipéridine, de 15 ml de solution 1,6M de butyllithium dans l'hexa-
ne, et de 20 ml de tétrahydrofuranne. Après recristallisation dans
l'éthanol, on obtient 1,7 g de méthyl-2 [(phényl-2 quinazolinyl-4)
carbonyl]-1 pipéridine fondant à 150°C.

EXEMPLE 34 : [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pipéridine-3
10 méthanol

On opère comme à l'exemple 24, à partir de 3 g de phényl-2
quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle, de 2,9 g de pipéridine-3 méth-
anol, de 31 ml de solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, et
de 20 ml de tétrahydrofuranne. Après recristallisation dans l'acé-
tate d'éthyle, on obtient 1 g de [(phényl-2 quinazolinyl-4)
15 carbonyl]-1 pipéridine-3 méthanol fondant à 142°C.

EXEMPLE 35 : N,N-diéthyl chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 quinoléine-
carboxamide-4

A 3ml de diéthylamine dans 15 ml de tétrahydrofuranne
20 anhydre, on ajoute, à température ambiante et sous atmosphère
d'azote, 12,5 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane.
Après une heure d'agitation, on refroidit à -65°C, puis on intro-
duit lentement 3,4 g de chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 quinoléine-
carboxylate-4 d'éthyle dans 15 ml de tétrahydrofuranne. On agite
2h30 mn. à -65°C, puis on introduit 4 ml d'acide acétique glacial,
25 laisse la température du milieu revenir à -10°C, ajoute 50 ml d'eau
et laisse enfin revenir à température ambiante. On évapore le
tétrahydrofuranne, extrait l'insoluble par 3 fois 50 ml d'acétate
d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate
de magnésium et évaporée sous pression réduite.
30

Le résidu obtenu est chromatographié sur du gel de
silice avec un mélange cyclohexane/chloroforme (50 : 50) comme

éluant. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle du produit brut ainsi isolé, on obtient 1,1 g de N,N-diéthyl chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 173°C.

5 Le chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle peut être préparé par action de l'éthanol sur l'acide chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4, en présence d'acide sulfurique concentré. Il présente un point de fusion de 130°C.

10 L'acide chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être synthétisé selon le procédé décrit par LUTZ et al., J. Amer. Chem. Soc. 68 (1946) 1813-14.

EXEMPLE 36 : N,N-diéthyl (chloro-3 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4

15 On procède comme à l'exemple 35, en partant de 4,3 ml de diéthylamine, 20 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, et 3,2 g de (chloro-3 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 de méthyle. On obtient alors 3,4 g de N,N-diéthyl (chloro-3 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4, que l'on transforme en son chlorhydrate en ajoutant à une solution du produit dans l'acétone une solution d'acide chlorhydrique dans l'oxyde diéthylique. Après recristallisation dans un mélange éthanol/oxyde diéthylique (2:1), ce chlorhydrate présente un point de fusion de 165°C.

20 Le (chloro-3 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 de méthyle peut être préparé par action du méthanol sur l'acide (chloro-3 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 en présence d'acide sulfurique concentré. Il présente un point de fusion de 101°C.

25 L'acide (chloro-3 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par R.F. BROWN et al., J. Amer. Chem. Soc., 68, 2705 (1946).

EXEMPLE 37 : N,N-diéthyl (dichloro-3,4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4

30 On procède comme à l'exemple 35, en partant de 5 ml de diéthylamine, 23 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans

l'hexane et 4 g de (dichloro-3,4 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle. Après 3 recristallisations du résidu dans l'isopropanol, on isole 2,5 g de N,N-diéthyl (dichloro-3,4 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 170°C.

5 Le (dichloro-3,4 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle peut être préparé par action de l'éthanol sur l'acide (dichloro-3,4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 en présence d'acide sulfurique concentré. Il présente un point de fusion de 74°C.

10 L'acide (dichloro-3,4 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par R.F. BROWN et al., J. Amer. Chem. Soc., 68, 2705 (1946).

EXEMPLE 38 : N,N-diéthyl (fluoro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxam' -4

15 On procède comme à l'exemple 35, en partant de 27 ml de diéthylamine, 12,5 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane et 2 g de (fluoro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle. Après recristallisation du résidu dans l'éther isopropylique, on isole 2 g de N,N-diéthyl (fluoro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 92°C.

20 Le (fluoro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylate-4 d'éthyle peut être préparé par action de l'éthanol sur l'acide (fluoro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 en présence d'acide sulfurique concentré. Il présente un point de fusion de 86°C.

25 L'acide (fluoro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 peut être préparé selon le procédé décrit par R.F. BROWN et al. J. Amer. Chem. Soc., 68, 2705 (1946).

EXEMPLE 39 : $\left\{[(\text{chloro-2 phényl})\text{-2 quinolyl-4}]\text{carbonyl}\right\}\text{-1}$
diméthyl-2,6 pipéridine.

30 On chauffe au reflux, pendant une heure, 5,7 g d'acide (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 et 15 ml de chlorure de thionyle. On évapore le chlorure de thionyle, reprend le résidu par 40 ml de toluène, et évapore à nouveau. On ajoute alors au résidu obtenu 50 ml de toluène, puis on introduit goutte-à-goutte, sous

agitation, 6,78 g de diméthyl-2,6 pipéridine. On agite une heure à température ambiante, filtre le précipité et évapore le filtrat sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 ml d'eau et 50 ml de chloroforme. La phase organique est décantée et la phase aqueuse
 5 extraite par 50 ml de chloroforme. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite.

On obtient, après recristallisation du résidu obtenu dans l'acétate d'éthyle, 3,8 g de $\{[(\text{chloro-2 phényl})\text{-2 quinolyl-4}]$
 10 $\text{carbonyl}\}$ -1 diméthyl-2,6 pipéridine fondant à 163°C.

EXEMPLE 40 : N,N-diisobutyl (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4

On chauffe au reflux, pendant une heure, 2,8 g d'acide (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxylique-4 dans 10 ml de chlorure de thionyle. On évapore le chlorure de thionyle, reprend le résidu
 15 par 40 ml de toluène et évapore à nouveau. On ajoute alors au résidu obtenu 20 ml de toluène et introduit goutte-à-goutte, sous agitation, une solution de 5,16 g de diisobutylamine dans 20 ml de toluène. On agite une nuit à température ambiante, évapore sous pression réduite, reprend le résidu par 50 ml de chloroforme et 100 ml d'eau. La phase
 20 organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite.

Le résidu obtenu est dissous dans 100 ml d'acétate d'éthyle, la phase organique est extraite par 100 ml d'une solution normale d'acide acétique, lavée par 4 fois 100 ml d'eau, séchée sur sulfate
 25 de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'acétone et, après addition d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther, on isole 1,5 g de chlorhydrate de N,N-diisobutyl (chloro-2 phényl)-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 124°C.

EXEMPLE 41 : N-méthyl N-phényl phényl-2 quinoléinecarboxamide-4

30 A une solution de 12,8 g de N-méthylaniline dans 75 ml de chlorure de méthylène, refroidie à 0°C, on ajoute sous agitation, par portions, en 15 minutes, 10,7 g de chlorhydrate de chlorure de l'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4. On agite 2 heures et trente

minutes à 10°C. La solution obtenue est lavée par 120 ml d'une solution à 20 % d'acide acétique dans l'eau. La solution acétique est extraite par 100 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 3 fois 100 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite.

Après recristallisation du résidu dans l'acétonitrile, on obtient 9,1 g de N-méthyl N-phényl phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 141°C.

EXEMPLE 42 : N,N-diméthyl phényl-2 quinoléinecarboxamide-4

A une solution agitée de 18,9 g de N,N-diméthylamine dans 100 ml de chlorure de méthylène, refroidie à 0°C, on ajoute en une heure, par portions, 10,7 g de chlorhydrate du chlorure de l'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4. On agite une heure à 0°C. La solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans 100 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par 3 fois 100 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite.

Après recristallisation du résidu dans l'acétonitrile, on isole 7,9 g de N,N-diméthyl phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 158°C.

EXEMPLE 43 : N-méthyl N-(méthyl-1 propyl) phényl-2 quinoléinecarboxamide-4

On opère comme à l'exemple 42, en partant de 10,7 g de chlorhydrate du chlorure de l'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4, et de 10,5 g de N-méthyl butanamine-2 dans 75 ml de chlorure de méthylène.

Après recristallisation dans l'acétonitrile, on isole 10,1 g de N-méthyl N-(méthyl-1 propyl) phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 146°C.

EXEMPLE 44 : Phényl-2 [(tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1) carbonyl]-4
quinoléine.

On procède comme à l'exemple 41, mais en partant de
10 g de tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 75 ml de chlorure de
méthylène et de 10,7 g de chlorhydrate du chlorure de l'acide
phényl-2 quinoléinecarboxylique-4.

La base obtenue est dissoute dans l'oxyde diéthylique,
puis transformée en son chlorhydrate par addition d'une solution
d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. Après recristallisation
dans l'éthanol, on isole 7 g de phényl-2 [(tétrahydro-1,2,3,6
pyridyl-1)carbonyl]-4 quinoléine sous forme de chlorhydrate pré-
sentant une fusion pâteuse entre 130 et 140°C.

EXEMPLE 45 : N-benzyl N-méthyl phényl-2 quinoléinecarboxamide-4

On procède comme à l'exemple 41, mais en partant de
14,5 g de benzylméthylamine dans 100 ml de chlorure de méthylène
et de 9,1 g de chlorhydrate du chlorure de l'acide phényl-2 quino-
léinecarboxylique-4.

Après recristallisation dans l'acétonitrile, on isole
7 g de N-benzyl N-méthyl phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 fondant
à 106-110°C.

EXEMPLE 46 : N-cyclohexyl N-méthyl phényl-2 quinoléinecarboxamide-4

On procède comme à l'exemple 41, en partant de 9,1 g
de chlorhydrate de chlorure de l'acide phényl-2 quinoléinecarboxy-
lique-4 et de 13,5 g de N-méthyl cyclohexylamine dans 100 ml de
chlorure de méthylène.

Après recristallisation dans l'acétonitrile, on isole
9,3 g de N-cyclohexyl N-méthyl phényl-2 quinoléinecarboxamide-4
fondant à 163°C.

EXEMPLE 47 : N-éthyl N-[(pipéridyl-4) méthyl] phényl-2 quinoléine-carboxamide-4.

A une solution agitée de 9,1 g de chlorure de l'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4 et de 8,4 ml de triéthylamine dans 100 ml de toluène, on ajoute lentement, à température ambiante, une solution de 7 g de N-éthyl(benzyl-1 pipéridyl-4) méthylamine dans 50 ml de toluène. On agite 1 heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est coulé dans 100 ml d'eau, le toluène évaporé sous pression réduite. On ajoute alors 200 ml d'éther. La phase organique est décantée, la phase aqueuse extraite par 100 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 2 fois 50 ml d'eau, puis extraites par 3 fois 20 ml d'une solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse acide est lavée à l'éther, amenée à pH 10 par addition d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium et extraite par 3 fois 150 ml d'éther. La phase étherée est lavée par 3 fois 50 ml d'eau et concentrée sous pression réduite. On obtient alors 12 g de N-éthyl N-[(benzyl-1 pipéridyl-4) méthyl] phényl-2 quinoléinecarboxamide-4.

La débenzylation s'effectue de la façon suivante :

On chauffe jusqu'à dissolution 9,6 g de N-éthyl N-[(benzyl-1 pipéridyl-4) méthyl] phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 dans 200 ml d'éthanol. Après refroidissement, on ajoute à cette solution 9,2 ml d'une solution éthanolique 4,5N d'acide chlorhydrique, 2,9 g de charbon palladié à 10 % de palladium comme catalyseur, et enfin 1,7 g d'acétate de sodium. On hydrogène sous agitation à 60°C, sous une pression d'hydrogène égale à la pression normale (1 bar), pendant 5 heures. Au bout de 5 heures (la quantité d'hydrogène absorbée est alors de 470 ml), on élimine le catalyseur par filtration, évapore l'éthanol par distillation sous pression réduite, reprend le résidu par 200 ml d'eau, amène à pH 10 par addition d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium, et extrait par 3 fois 100 ml d'éther. La phase organique est lavée par 3 fois 50 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On isole ainsi 5 g de N-éthyl N-[(pipéridyl-4)

méthyl] phényl-2 quinoléinecarboxamide-4, que l'on met en solution dans l'acétone et transforme en monochlorhydrate par addition d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. Ce monochlorhydrate présente un point de fusion de 219°C.

La N-éthyl (benzyl-1 pipéridyl-4) méthanimine peut être préparée par réduction du N-éthyl benzoyl-1 pipéridinecarboxamide-4 ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) par l'aluminohydruure de lithium ($6 \cdot 10^{-2}$ mole) dans 100 ml de tétrahydrofuranne.

Le N-éthyl benzoyl-1 pipéridinecarboxamide-4 peut être préparé par action du chlorure de thionyle ($6,7 \cdot 10^{-2}$ mole) sur l'acide benzoyl-1 pipéridinecarboxylique-4 ($4,5 \cdot 10^{-2}$ mole) dans 100 ml de chloroforme et réaction du chlorure d'acide ainsi obtenu avec 0,22 mole d'éthylamine dans 30 ml de toluène.

L'acide benzoyl-1 pipéridinecarboxylique-4 peut être préparé par action du chlorure de benzoyle (0,85 mole) sur l'acide pipéridinecarboxylique-4 (0,85 mole) en présence d'une solution à 10 % de carbonate de potassium (3300 ml). Ce produit présente un point de fusion de 134°C.

EXEMPLE 48 : N-éthyl N-(pipéridyl-4) phényl-2 quinoléinecarboxamide-4

A une suspension agitée de 17,5 g de chlorure de l'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4 dans 250 ml de toluène, on ajoute lentement 16 ml de triéthylamine, puis, en 30 minutes, une solution de 12,6 g de N-éthyl benzyl-1 pipéridinamine-4 dans 50 ml de toluène. On agite 4 heures à température ambiante.

Le milieu réactionnel est coulé dans 250 ml d'eau, le toluène évaporé par distillation sous vide, et on ajoute 200 ml d'oxyde diéthylique. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 200 ml d'oxyde diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 2 fois 50 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées par distillation sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange toluène/diéthylamine (9:1). On obtient ainsi 25 g de N-éthyl N-(benzyl-1 pipéri-

dyl-4) phényl-2 quinoléinecarboxamide-4.

La débenzylation s'effectue de la façon suivante :

A une solution agitée de 17 g de N-éthyl N-(benzyl-1
pipéridyl-4) phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 dans 340 ml de
5 toluène, on ajoute 8 g de chloroformate de trichloro-2,2,2-
éthyle. On chauffe 6 heures au reflux, ajoute encore 1,6 g de
chloroformate de trichloro-2,2,2 éthyle et chauffe 2 heures au
reflux. Le mélange réactionnel est coulé dans 300 ml d'eau, alcali-
nisé à l'aide d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium,
10 et extrait par 3 fois 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organi-
que est lavée par 2 fois 50 ml d'eau, séchée sur sulfate de magné-
sium, et concentrée sous pression réduite.

A l'huile obtenue on ajoute 450 ml d'éthanol, puis
200 ml d'une solution aqueuse 6N d'hydroxyde de potassium. On
15 agite quelques minutes, puis on chauffe au reflux sous agitation
pendant 6 heures. Après évaporation de l'éthanol sous pression
réduite, le mélange réactionnel est repris par 300 ml d'eau, puis
par 180 ml d'une solution aqueuse 6N d'acide chlorhydrique, et
extrait enfin par 3 fois 200 ml de chloroforme. La phase organique
20 est lavée par 2 fois 50 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium
et évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié
sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange toluène/
méthanol/diéthylamine (9:1:1). On isole ainsi 3,3 g de N-éthyl
N-(pipéridyl-4) phényl-2 quinoléinecarboxamide-4.

25 Ce composé est dissous dans de l'éthanol, puis trans-
formé en son monochlorhydrate par addition d'une solution d'acide
chlorhydrique dans l'éther. Le monochlorhydrate présente un point
de fusion supérieur à 250°C.

30 La N-éthyl benzyl-1 pipéridinamine-4 peut être préparée
par réduction de la N-acétyl benzyl-1 pipéridinamine-4 ($6,4 \cdot 10^{-2}$
mole) par de l'aluminohydruure de lithium (0,128 mole) dans 200 ml
de tétrahydrofuranne. La N-acétyl benzyl-1 pipéridineamine-4 peut
être préparée par action du chlorure d'acétyle ($1,15 \cdot 10^{-1}$ mole)

sur la benzyl-1 pipéridineamine-4 ($1,05 \cdot 10^{-1}$ mole) dans 100 ml de chloroforme en présence de triéthylamine ($1,05 \cdot 10^{-1}$ mole).

EXEMPLE 49 : N-éthyl N-[(pipéridyl-4)-2 éthyl] phényl-2 quinoléine-carboxamide-4.

5 A une suspension agitée de 8,3 g de chlorure de l'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4 dans 50 ml de toluène, on ajoute 6,7 ml de triéthylamine, puis, en 30 minutes, une solution de 6 g de N-éthyl (benzyl-1 pipéridyl-4) éthanamine dans 50 ml de toluène. On agite 20 heures à température ambiante. On coule le mélange
10 réactionnel dans 100 ml d'eau, évapore le toluène par distillation sous pression réduite, reprend par 200 ml d'oxyde diéthylique, ajoute 0,8 ml de triéthylamine. La phase organique est décantée, la phase aqueuse extraite par 2 fois 100 ml d'oxyde diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 2 fois 30 ml
15 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/diéthylamine (9:1). On obtient ainsi 9,7 g de N-éthyl N-[(benzyl-1 pipéridyl-4)-2 éthyl] phényl-2 quinoléinecarboxamide-4.

20 La débenzylation s'effectue de la façon suivante :

A une solution agitée de 5,8 g de N-éthyl N-[(benzyl-1 pipéridyl-4)-2 éthyl] phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 dans 100 ml de toluène, on ajoute 2,6 g de chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle. On chauffe 1 heure au reflux. Le mélange réactionnel est
25 coulé dans 100 ml d'eau, alcalinisé à l'aide d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium et extrait par 3 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 2 fois 30 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite.

A l'huile obtenue, on ajoute 150 ml d'éthanol, puis, sous agitation, 64 ml d'une solution aqueuse 6N d'hydroxyde de
30 potassium. On chauffe 2 heures au reflux, puis agite 15 heures à température ambiante. On ajoute au milieu réactionnel 100 ml d'eau,

5 évapore l'éthanol par distillation sous pression réduite, ajoute encore 100 ml d'eau, puis extrait par 3 fois 150 ml d'oxyde diéthylique et enfin par 150 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, extraites par 4 fois 25 ml d'une solution aqueuse N d'acide acétique. La phase acide acétique est amenée à pH 10 par addition d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium et extraite à nouveau par 3 fois 50 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par 30 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur du gel de silice en utilisant comme 10 éluant un mélange toluène/diéthylamine (9:1). On isole ainsi 2,2 g de N-éthyl N-[(pipéridyl-4)-2 éthyl] phényl-2 quinoléinecarboxamide-4. Ce composé est transformé au sein de l'éthanol en son monochlorhydrate. Celui-ci présente un point de fusion égal à 210°C.

1 La N-éthyl (benzyl-1 pipéridyl-4) éthanamine peut être préparée par réduction du N-éthyl(benzoyl-1 pipéridyl-4)acétamide ($2,9 \cdot 10^{-2}$ mole) par l'aluminohydruure de lithium ($5,8 \cdot 10^{-2}$ mole) dans 100 ml de tétrahydrofuranne.

20 Le N-éthyl (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétamide peut être préparé par action du chlorure de thionyle ($6 \cdot 10^{-2}$ mole) sur l'acide (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétique ($4 \cdot 10^{-2}$ mole) dans 100 ml de chloroforme et action du chlorure d'acide ainsi obtenu sur 0,2 mole d'éthylamine dans 130 ml de toluène.

25 L'acide (benzoyl-1 pipéridyl-4) acétique peut être préparé par action du chlorure de benzoyle ($1,2 \cdot 10^{-1}$ mole) sur le sel de potassium de l'acide (pipéridyl-4) acétique (10^{-1} mole) à 0°C dans l'eau (100 ml). Il présente un point de fusion de 13°C.

EXEMPLE 50 : N-éthyl N-[(pipéridyl-4)-3 propyl] phényl-2 quinoléinecarboxamide-4.

30 On opère comme à l'exemple 48, en partant de 32 g de chlorure de l'acide phényl-2 quinoléinecarboxylique-4 dans 250 ml de toluène, de 12,3 ml de triéthylamine et de 11,4 g de N-éthyl

(benzyl-1 pipéridyl-4) propanamine dans 50 ml de toluène. On obtient ainsi 21 g de N-éthyl N-[(benzyl-1 pipéridyl-4)-3 propyl] phényl-2 quinoléinecarboxamide-4.

5 La débenzylation s'effectue comme à l'exemple 48, en partant de 21 g de N-éthyl N-[(benzyl-1 pipéridyl-4)-3 propyl] phényl-2 quinoléinecarboxamide-4 dans 400 ml de toluène, de 9 g de chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle, puis de 245 ml d'une solution aqueuse 6N d'hydroxyde de potassium et de 550 ml d'éthanol. Après chromatographie du résidu sur du gel de silice en utilisant
10 comme éluant un mélange toluène/diéthylamine (9:1), on isole 10 g de N-éthyl N-[(pipéridyl-4)-3 propyl] phényl-2 quinoléinecarboxamide-4, que l'on transforme, au sein de l'éthanol, en son méthanesulfonate par addition d'une solution éthanolique d'acide méthanesulfonique. Le méthanesulfonate présente un point de fusion de 164°C.

15 La N-éthyl (benzyl-1 pipéridyl-4) propanamine peut être préparée par réduction du N-éthyl (benzoyl-1 pipéridyl-4) propionamide ($3,4 \cdot 10^{-2}$ mole) par de l'aluminohydruure de lithium ($6,9 \cdot 10^{-2}$ mole) dans 200 ml de tétrahydrofuranne.

20 Le N-éthyl (benzoyl-1 pipéridyl-4) propionamide peut être préparé par action du chlorure de thionyle ($8,6 \cdot 10^{-2}$ mole) sur l'acide (benzoyl-1 pipéridyl-4) propionique dans 150 ml de chloroforme, et action du chlorure d'acide ainsi obtenu sur 2,85 mole d'éthylamine dans 150 ml de toluène.

25 L'acide N-benzoyl pipéridine-4 propionique peut être préparé selon le procédé décrit par KOELSCH (J. Amer. Chem. Soc., 1943, 65, 2460).

EXEMPLE 51 : N-méthyl N-(méthyl-1 propyl) phényl-3 isoquinoléinecarboxamide-1.

30 A 2,4 g d'acide phényl-3 isoquinoléinecarboxylique-1 dans 100 ml de chloroforme, on ajoute 1,1 g de triéthylamine. On refroidit à 10°C et ajoute 1,21 g de chloroformiate d'éthyle. Après

1676

40 minutes d'agitation, on ajoute 1,1 g de N-méthyl butanamine-2 et agite 4 heures à température ambiante. On lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium, la sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore sous pression réduite jusqu'à siccité. On chromatographie le résidu sur du gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (7:3) comme éluant et recristallise le produit récupéré dans de l'éther isopropylique. On obtient ainsi 1,30 g de N-méthyl N-(méthyl-1 propyl) phényl-3 isoquinoléinecarboxamide-1, fondant à 125°C après recristallisation dans l'éther isopropylique.

L'acide phényl-3 isoquinoléinecarboxylique-1 peut être obtenu à partir de la méthyl-1 phényl-3 isoquinoléine. Au moyen de la N-bromosuccinimide on forme tout d'abord la dibromométhyl-1 phényl-3 isoquinoléine que l'on oxyde ensuite avec du nitrate d'argent d'abord en milieu neutre, puis en milieu basique. Cet acide a un point de fusion de 134°C.

EXEMPLE 52 : [(Phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pipéridine-4 éthanol.

On chauffe à 150°C pendant 4 heures 1,7 g de phényl-2 quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle et 8 g de pipéridine-4 éthanol. Après refroidissement, on ajoute de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur du gel de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallise le produit récupéré dans de l'éther isopropylique. On obtient 0,5 g de [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pipéridine-4 éthanol fondant à 141°C.

EXEMPLE 53 : [(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pipéridinone-4

Sous atmosphère d'azote et à 0°C, on ajoute 37 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane à 7,5 ml de dioxane-1,4 aza-8 spiro-[4,5] décane dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre. Après 30 minutes, on ajoute 8 g de phényl-2 quinazolinecarboxylate-4

d'éthyle en solution dans 30 ml de tétrahydrofur anhydre.
Après 2 heures à la température ambiante, on ajoute de l'eau et
extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à
l'eau, la sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec
5 sous pression réduite. On reprend le résidu dans 100 ml d'acé-
tone et 20 ml d'acide chlorhydrique concentré et agite 5 heures
à la température ambiante.

On dilue avec de l'eau, extrait la phase aqueuse avec du
chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution
10 normale d'hydroxyde de sodium puis avec de l'eau, la sèche sur du
sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression réduite. On
obtient 1 g de produit que l'on chromatographie sur du gel de silice
avec un mélange toluène/diéthylamine (95:5) comme éluant. On récu-
père 4,5 g de produit que l'on recristallise dans un mélange
15 cyclohexane/acétate d'éthyle (1:1). On obtient ainsi 2,3 g de
[(phényl-2 quinazolinyl-4) carbonyl]-1 pipéridinone-4 fondant à
161°C.

EXEMPLE 54 : N,N-diéthyl phényl-2 trifluorométhyl-8 quinoléine-
carboxamide-4.

20 On procède comme à l'exemple 4, en partant de 10 g
d'acide phényl-2 trifluorométhyl-8 quinoléinecarboxylique-4, de
30 ml de chlorure de thionyle et de 16,2 ml de diéthylamine.

Après chromatographie sur du gel de silice avec un
mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70:30) comme éluant et
25 recristallisation dans un mélange éther isopropylique/éther de
pétrole (8:3), on isole 9,2 g de N,N-diéthyl phényl-2 trifluoro-
méthyl-8 quinoléinecarboxamide-4 fondant à 114°C.

L'acide phényl-2 trifluorométhyl-8 quinoléinecarboxyli-
que-4 peut être préparé selon le procédé décrit par D.W. BOYKIN et
30 al., J. Med. Chem., 11 (2), 273-277 (1968).

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Affinité pour les sites récepteurs des benzodiazépines

5 Cette affinité est mesurée par l'aptitude des produits à déplacer le diazépam tritié (^3H -diazépam) de son site de liaison et est exprimée par une valeur K_i , en micromoles (μM), qui est calculée par la formule :

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{C}{K_D}}$$

10 dans laquelle C représente la concentration de ^3H -diazépam utilisée, K_D une constante d'affinité caractéristique du diazépam et IC_{50} la concentration de produit nécessaire pour obtenir une inhibition de 50 % de la liaison du ^3H -diazépam.

15 L'affinité des composés de formule (I) pour les sites récepteurs cérébraux des benzodiazépines a été déterminée selon la méthode de MOHLER et Coll., Life Sciences, 1977, 20, 2101, sur des membranes de cerveau de rat.

20 L'affinité des composés de formule (I) pour les sites récepteurs de type périphérique a été déterminée, en utilisant le protocole de BRAESTRUP et Coll., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1977, 74, 3805, sur des membranes de rein de rat.

A titre d'exemple, on a obtenu les résultats suivants :

1679

166436

0112776

37

Affinité pour les sites récepteurs de type cérébral

	<u>Produits</u>	<u>K_i (μM)</u>
5	Exemple 1	0,05
	Exemple 3	0,16
	Exemple 4	0,04
	Exemple 5	0,09
	Exemple 10	0,21
10	Exemple 11	0,13
	Exemple 24	0,33
	Exemple 25	0,39
	Exemple 26	0,09
	Exemple 27	0,07
15	Exemple 38	0,31
	Exemple 49	0,40
	Exemple 53	0,27
	Chlordiazépoxyde	0,08

Affinité pour les sites récepteurs de type périphérique

	<u>Produits</u>	<u>K_i (μM)</u>
20	Exemple 8	0,117
	Exemple 10	0,160
	Exemple 15	0,031
	Exemple 16	0,072
	Exemple 17	0,009
25	Exemple 18	0,360
	Exemple 20	0,002
	Exemple 21	0,058
	Exemple 22	0,270
	Exemple 37	0,117
30	Exemple 39	0,054
	Exemple 43	0,100
	Exemple 51	0,045
	Diazépam	0,043
	Ro-5-4864	0,004

1684

166436

0112776

38

PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

Les toxicités aiguës des composés de formule (I) ont été déterminées chez la souris mâle CD1 (Charles RIVER) par voie orale. Les DL₅₀ ont été calculées, après 3 jours d'observation, par la méthode cumulative de J.J. REED et H. MUENCH (Amer. J. Hyg., 1938, 27, 493).

Les composés de formule (I) se comportent comme des substances relativement peu toxiques chez la souris, puisque les DL₅₀ des composés se situent entre 200 et 1 000 mg/kg.

UTILISATION THERAPEUTIQUE

Les médicaments selon l'invention qui contiennent un composé de formule (I) ou un mélange de composés stéréoisomères répondant à la formule (I) ou un sel d'un tel composé ou mélange de composés stéréoisomères avec un acide pharmaceutiquement acceptable, associé à un véhicule pharmaceutiquement acceptable, peuvent être utilisés en thérapeutique humaine pour le traitement des états d'anxiété et des troubles pulmonaires, rénaux, cardiovasculaires ou circulatoires. Ils peuvent se présenter sous toutes les formes en usage dans le domaine des médicaments, telles que comprimés, capsules, gélules, suppositoires, solutions ingérables ou injectable, etc...

La posologie dépend des effets recherchés et de la voie d'administration utilisée. Par exemple, par voie orale, elle peut être comprise entre 10 et 500 mg de substance active par jour, avec des doses unitaires allant de 2 à 100 mg de substances active.

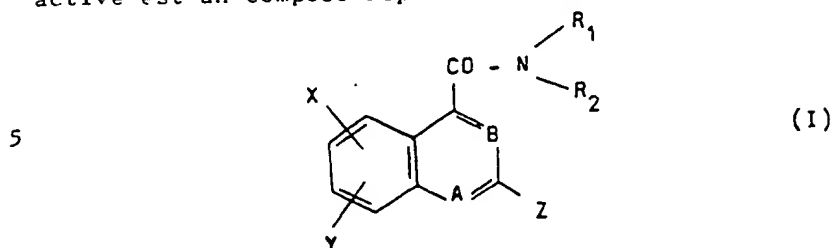
Parmi les troubles pulmonaires, rénaux, cardiovasculaires ou circulatoires on peut citer l'hypertension, l'épilepsie, l'angor.

1681

166436

RE V E N D I C A T I O N S

1. Médicaments contenant une substance active et un véhicule pharmaceutiquement acceptable, caractérisés en ce que la substance active est un composé répondant à la formule :



dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant 1 à 6 atomes de carbones, un groupe phényle, un groupe cycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbones, un groupe phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de

10 carbones, ou un groupe $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array} - R_4$ dans lequel R_3 et R_4 sont des

atomes d'hydrogène ou des groupes alkyle et R_5 est un groupe alcényle ou alcyne, la somme des atomes de carbone de R_3 , R_4 et R_5 étant de 2 à 5, R_2 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe

15 cycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbones, un groupe phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de

carbone, un groupe $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array} - R_4$ dans lequel R_3 , R_4 et R_5 sont tels

que définis ci-dessus, ou un groupe $-(CH_2)_n-$ dans

lequel n est 0, 1, 2 ou 3, R_1 et R_2 pouvant en outre former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons pouvant contenir un autre hétéro-

20 atome choisi parmi l'azote et l'oxygène et pouvant porter un ou deux substituants choisis parmi les groupes alkyle ayant 1 à 3 atomes de

carbone, le groupe hydroxy, le groupe oxo et les groupes hydroxy-alkyle, diméthylaminoalkyle et diéthylaminoalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone,

5 Z représente un groupe phényle, pyridyle, thiényle, thiazolyl-2, ou un groupe phényle substitué par un ou deux substituants pris parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle, alkoxy et alkylthio ayant 1 à 3 atomes de carbone, le groupe trifluorométhyle et le groupe nitro,

10 X et Y sont identiques ou différents et représentant des atomes d'hydrogène ou d'halogène, des groupes alkyle ou alkoxy ayant 1 à 3 atomes de carbone, des groupes nitro ou trifluorométhyle,

A représente un atome d'azote ou un groupe CH et

B représente un atome d'azote ou un groupe CH,

15 ou un mélange de composés stéréoisomères répondant à la formule (I), ou un sel d'un tel composé ou mélange de composés stéréoisomères avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

2. Médicaments selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule (I), X et Y sont des atomes d'hydrogène.

20 3. Médicaments selon la revendication 2, caractérisés en ce que, dans la formule (I) X et Y sont des atomes d'hydrogène, A est un atome d'azote, B est un atome d'azote ou un groupe CH, Z est le groupe

phényle et $\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ est un groupe diéthylamino, pipéridino ou pyrrolidino.

25 4. Médicaments selon la revendication 1, caractérisés en ce que la substance active est le N,N-diéthyl phényl-3 naphthalénecarboxamide-1 ou un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel X et Y sont des atomes d'hydrogène, Z est un groupe phényle, chloro-2

phényle ou chloro-3 phényle, et au moins l'un des substituants R_1 et R_2 est un groupe alkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone ramifié en position α par rapport à l'atome d'azote, ou un sel d'un tel composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 5. Composés, racémiques ou stéréoisomères, répondant à la formule (I) de la revendication 1, dans laquelle soit A et B sont des atomes d'azote et X, Y, Z, R_1 et R_2 ont les significations indiquées à la revendication 1,

soit A est un groupe CH, B est un atome d'azote et X, Y, Z, R_1 et R_2 ont les significations indiquées à la revendication 1,

10 soit A et B sont des groupes CH, R_1 est un groupe alkyle linéaire ou ramifié 2-6C, phényle, cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, ou

15
$$\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- R_4, R_3, R_4 \text{ et } R_5 \text{ ayant les significations indiquées à la rev-} \\ | \\ R_5 \end{array}$$
 dication 1, R_2 est un groupe alkyle linéaire ou ramifié 2-6C, phényle, cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone,

$$-(CH_2)_n - \text{cyclohexane ring} - N-H, R_3, R_4, R_5 \text{ et } n$$

$$\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- R_4 \\ | \\ R_5 \end{array}$$
 ou ayant les signi-

20 fications indiquées à la revendication 1, R_1 et R_2 pouvant en outre former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène et pouvant porter un ou deux substituants choisis parmi les groupes alkyle 1-3C, hydroxy,

25 oxo, hydroxyalkyle, diméthylaminoalkyle et diéthylaminoalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, et Z, X et Y ont les significations indiquées à la revendication 1,

soit A est un atome d'azote, B est un groupe CH, et X et Y ont les significations indiquées à la revendication 1, R_1 est un groupe phényle,

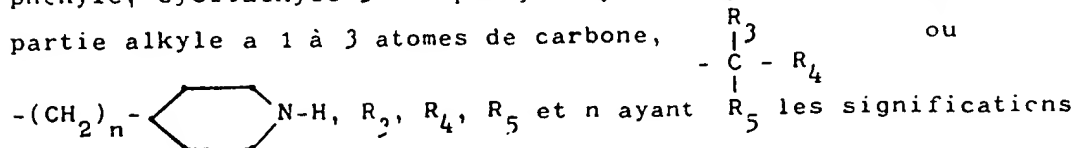
30 cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, ou

$$\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- R_4, R_3, R_4 \text{ et } R_5 \text{ ayant} \\ | \\ R_5 \end{array}$$

1684

166436

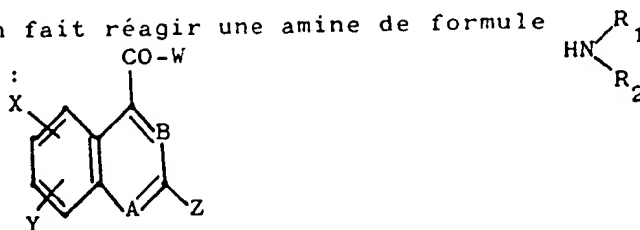
les significations indiquées à la revendication 1, R_2 est un groupe phényle, cycloalkyle 3-6C phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone,



- 5 indiquées à la revendication 1, R_1 et R_2 pouvant en outre former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyle, hexahydro-2,3,4,5,6,7 azépinyle, oxo-4 pipéridino ou pipéridino substitué par un ou deux groupe alkyle 1-3C ou par un groupe hydroxy en position 3 ou 4 ou par un groupe hydroxyalkyle, diméthylaminoalkyle ou diéthylaminoalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone.

6. Composés selon la revendication 5 pour lesquels X et Y sont des atomes d'hydrogène.

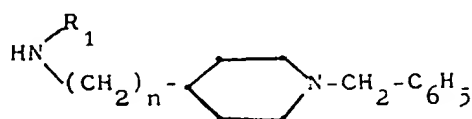
7. Procédé de préparation des composés selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule



- 10 X, Y, Z, A, B, R_1 et R_2 ayant dans les formules ci-dessus les mêmes significations que dans la revendication 5 et W représentant un group alkoxy de bas poids moléculaire, un atome de chlore ou un groupe alcoxycarbonyloxy de bas poids moléculaire, R_1 et R_2 sont aussi des groupes alkyle différents 1-6C.

6. Procédé de préparation des composés selon la revendication 5 pour lesquels R_2 est un groupe $-(CH_2)_n - \text{cyclohexyl} - N-H$

- 25 caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule :



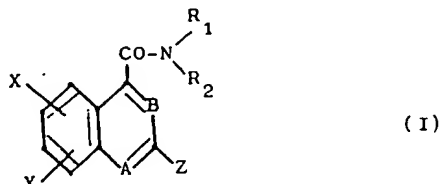
sur un composé de formule :

0112776

1

REVEN DIC A T I O N S
=====

1 - Procédé de préparation des composés racémiques ou stéréoisomères de formule :



dans laquelle soit A et B sont des atomes d'azote et R_1

5 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe cycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone, ou un groupe $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array} - R_4$ dans lequel R_3 et R_4 sont des

10 atomes d'hydrogène ou des groupes alkyle et R_5 est un groupe alcényle ou alcynyle, la somme des atomes de carbone de R_3 , R_4 et R_5 étant de 2 à 5, R_2 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe cycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone, un groupe phénylalkyle
15 ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone, un groupe $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array} - R_4$ dans lequel R_3 , R_4 et R_5 sont tels

que définis ci-dessus, ou un groupe $-(CH_2)_n-$ $-H$ dans

lequel n est 0, 1, 2 ou 3, R_1 et R_2 pouvant en outre former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons pouvant contenir un autre hétéro-
20 atome choisi parmi l'azote et l'oxygène et pouvant porter un ou deux substituants choisis parmi les groupes alkyle ayant 1 à 3 atomes de

1686

166436

carbone, le groupe hydroxy, le groupe oxo et les groupes hydroxy-alkyle, diméthylaminoalkyle et diéthylaminoalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone,

5 Z représente un groupe phényle, pyridyle, thiényle, thiazolyl-2, ou un groupe phényle substitué par un ou deux substituants pris parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle, alkoxy et alkylthio ayant 1 à 3 atomes de carbone, le groupe trifluorométhyle et le groupe nitro,

10 X et Y sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène, des groupes alkyle ou alkoxy ayant 1 à 3 atomes de carbone, des groupes nitro ou trifluorométhyle,

soit A est un groupe CH, B est un atome d'azote et X, Y, Z, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus ;

15 soit A et B sont des groupes CH, R₁ est un groupe alkyle linéaire ou ramifié 2-6C, phényle, cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, ou

$$\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array} - R_4, R_3, R_4 \text{ et } R_5 \text{ ayant les significations indiquées à la revendication 1, } R_2 \text{ est un groupe alkyle linéaire ou ramifié 1-6C,}$$

20 phényle, cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone,

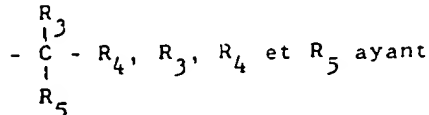
$$-(CH_2)_n - \text{cyclohexane ring} - N-H, R_3, R_4, R_5 \text{ et } n$$
 ou
$$\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_5 \end{array} - R_4$$
 ayant les significations indiquées ci-dessus

25 R₁ et R₂ pouvant en outre former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène et pouvant porter un ou deux substituants choisis parmi les groupes alkyle 1-3C, hydroxy, oxo, hydroxyalkyle, diméthylaminoalkyle et diéthylaminoalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, et Z, X et Y ont les significations indiquées ci-dessus ;

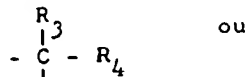
1687


166436

soit A est un atome d'azote. B est un groupe CH, Z, X et Y ont les significations indiquées ci-dessus, R_1 est un groupe phényle, cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, ou

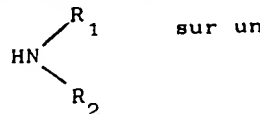


les significations indiquées ci-dessus, R_2 est un groupe phényle, cycloalkyle 3-6C, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone,

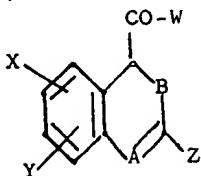


$-(CH_2)_n-$  N-H, R_3, R_4, R_5 et n ayant R_5 les significations

- 10 indiquées ci-dessus, R_1 et R_2 pouvant en outre former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyle, hexahydro-2,3,4,5,6,7 azépinyle, oxo-4 pipéridino ou pipéridino substitué par un ou deux groupes alkyle 1-3C ou par un groupe hydroxy en
- 15 position 3 ou 4 ou par un groupe hydroxyalkyle, diméthylaminoalkyle ou diéthylaminoalkyle dont la partie alkyle a 1 à 3 atomes de carbone, ou R_1 et R_2 peuvent être des groupes alkyle différents, 1-6C caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule



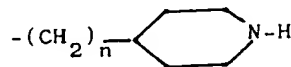
composé de formule :



20

X, Y, Z, A, B, R_1 et R_2 ayant les mêmes significations que ci-dessus et W représentant un groupe alkoxy de bas poids moléculaire, un atome de chlore ou un groupe alcoxycarbonyloxy de bas poids moléculaire.

- 2 - Procédé selon la revendication 1 pour la préparation des composés de
- 25 formule (I) dans laquelle R_2 est un groupe



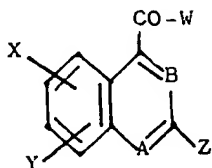
- 1688

166436

caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule :



sur un composé de formule :



- 5 X, Y, Z, A, B, R₁ et n ayant dans les formules ci-dessus les mêmes significations que dans la revendication 1 et W représentant un groupe alcoxy de bas poids moléculaire, un atome de chlore ou un groupe alcoxy carbonyloxy de bas poids moléculaire, et soumet le composé ainsi obtenu à une débenzylation.
- 10 3 - Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de composés de formule (I) dans laquelle X et Y sont des atomes d'hydrogène.
- 4 - Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de composés de formule (I) dans laquelle X et Y sont des atomes d'hydrogène, A est un atome d'azote, B est un atome d'azote ou un groupe CH, Z est le groupe phényle et
- 15 $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$ est un groupe diéthylamino, pipéridino ou pyrrolidino.
- 5 - Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de composés de formule (I) dans laquelle X et Y sont des atomes d'hydrogène Z est un groupe phényle, chloro-2 ou 3 phényle et au moins l'un des substituants R₁ et R₂ est un groupe alkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone ramifié en position A par rapport à l'atome d'azote, A et B sont comme
- 20 définis dans la revendication 1.

- 1689

166436

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox